

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年10月23日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/086396 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P 1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04 // C07D 213/56, 213/57, 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

株式会社ツムラ内 Ibaraki (JP). 小幡 竜弘 (OBATA,Tatsuhiro) [JP/JP]; 〒300-1192 茨城県 稲敷郡阿見町 吉原 3586 株式会社ツムラ内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04227

(22) 国際出願日: 2003年4月2日 (02.04.2003)

(74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI,Yusuke et al.); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル 3階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) 優先権データ:  
特願2002-99491 2002年4月2日 (02.04.2002) JP添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ツムラ (TSUMURA &amp; CO.) [JP/JP]; 〒103-0027 東京都中央区日本橋3丁目4番10号 Tokyo (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

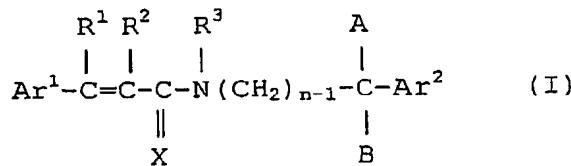
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 服部 智久 (HATORI,Tomohisa) [JP/JP]; 〒300-1192 茨城県 稲敷郡阿見町 吉原 3586 株式会社ツムラ内 Ibaraki (JP). 佐々木 俊信 (SASAKI,Toshinobu) [JP/JP]; 〒300-1192 茨城県 稲敷郡阿見町 吉原 3586 株式会社ツムラ内 Ibaraki (JP). 長谷川 賀洋 (HASEGAWA,Yoshihiro) [JP/JP]; 〒300-1192 茨城県 稲敷郡阿見町 吉原 3586

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE IV INHIBITOR CONTAINING PYRIDYLACRYLAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピリジルアクリル酸アミド誘導体を含有するホスホジエステラーゼIV阻害剤

WO 03/086396 A1



in cooperation represent oxo, thioxo, etc., provided that when A is hydroxy, then B may be 1-alkylimidazol-2-yl; and n is an integer of 1 to 3) or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative.

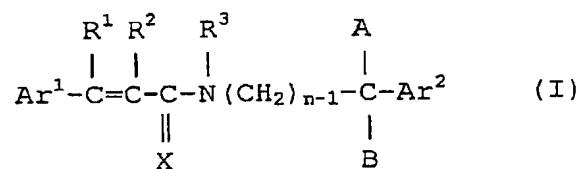
(57) Abstract: A phosphodiesterase IV inhibitor which contains as an active ingredient either a pyridylacrylamide derivative represented by the following formula (I): (I) (wherein Ar<sup>1</sup> represents (un)substituted pyridyl; Ar<sup>2</sup> represents phenyl substituted by alkoxy, etc.; R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, or aryl; R<sup>2</sup> represents hydrogen, alkyl, cyano, or alkoxy carbonyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen or optionally substituted alkyl; X represents oxygen or sulfur; A and B are the same or different and each represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, or alkylthio, or A and B both

[統葉有]



## (57) 要約:

本発明は、次式 (I) :



[式中、 $Ar^1$ は置換又は非置換のピリジル； $Ar^2$ はアルコキシ等で置換されたフェニル； $R^1$ は水素、アルキル又はアリール； $R^2$ は水素、アルキル、シアノ又はアルコキシカルボニル； $R^3$ は水素又は置換されていてもよいアルキル；Xは酸素又は硫黄；A及びBは、同一又は異なり、それぞれ水素、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオを表すか、共同してオキソ、チオキソ等を表し、また、Aが水酸基で、Bが1-アルキルイミダゾール-2-イルであってもよく；nは1～3の整数。]

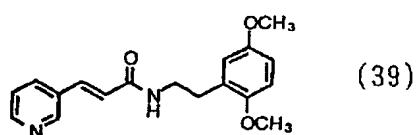
で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ IV 阻害剤に関する。

性状: mp 93-95°C (酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150°C) δ: 2.78 (2H, t, J=7.2Hz), 2.99 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=7.2Hz), 5.85 (2H, s), 6.63-6.76 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=15.6Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.70 (1H, br s)

5 製造例2 6

化合物3 9

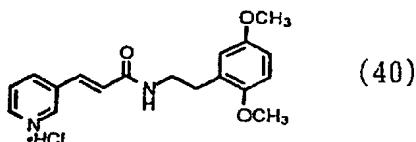


性状: mp 105-107°C (酢酸エチル)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.77 (2H, t, J=7.2Hz), 3.36-3.47 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=15.7Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=15.7Hz), 7.70-7.86 (1H, br), 7.86-7.92 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

製造例2 7

化合物4 0



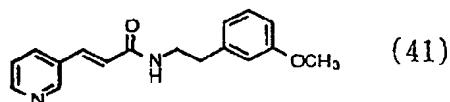
15

性状: mp 144-146°C (エタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.75 (2H, t, J=7.2Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.72-6.78 (2H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=15.9Hz), 7.57 (1H, t, J=15.9Hz), 7.95-8.02 (1H, m), 8.45-8.52 (1H, br), 8.61 (1H, d, J=8.1Hz), 8.83 (1H, d, J=5.4Hz), 9.08 (1H, s)

製造例2 8

## 化合物4 1

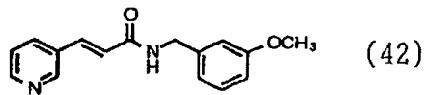


性状 : mp 90-92°C (クロロホルム-ヘキサン)

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.88 (3H, t, J=6.8Hz), 3.64-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.80-5.90 (1H, br), 6.40 (1H, d, J=15.6Hz), 6.77-6.83 (3H, m), 7.24 (1H, t, J=7.8Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=15.6Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 8.53-8.56 (1H, m), 8.69-8.71 (1H, m)

## 製造例2 9

## 化合物4 2



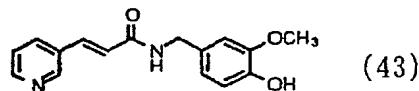
10

性状 : mp 81-83°C (クロロホルム-エーテル)

15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.77 (3H, s), 4.45-4.49 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=15.9Hz), 6.79-6.92 (3H, m), 7.24 (1H, t, J=8.1Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=15.9Hz), 8.01-8.08 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.71 (1H, br s)

## 15 製造例3 0

## 化合物4 3

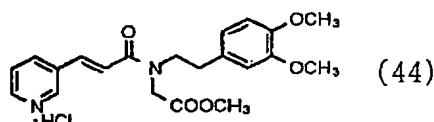


性状: mp 160-162°C (メタノール)

10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.72-6.81 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=15.9Hz), 6.90-6.92 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.0, 4.9Hz), 7.59 (1H, d, J=15.9Hz), 8.00-8.07 (1H, m), 8.50 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.71 (1H, d, J=2.1Hz)

5 製造例 3 1

化合物 4 4

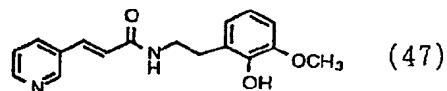


性状: mp 168-170°C (メタノール)

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.80 (2H, t, J=7.0Hz), 3.60-3.80 (11H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 6.72-6.86 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=15.3Hz), 7.40 (1H, d, J=15.3Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 8.22-8.27 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.87 (1H, s)

15 製造例 3 2

化合物 4 7

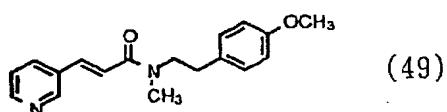


性状: mp 174-176°C (メタノール)

1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.74 (2H, t, J=7.4Hz), 3.30-3.42 (2H, m), 3.78 (3H, s),  
 6.67-6.86 (3H, m), 6.71 (1H, d, J=15.9Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=1  
 5.9Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.21-8.27 (1H, br), 8.53-8.56 (1H, m), 8.56 (1H,  
 5 s), 8.75 (1H, d, J=2.0Hz)

製造例 3 3

化合物 4 9

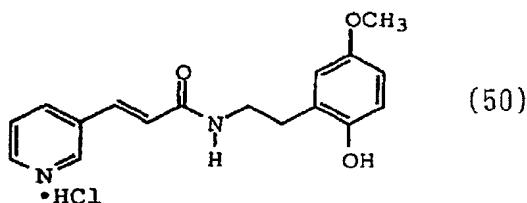


性状: mp 113-115°C (アセトン)

10 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.75-2.82 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.60-3.68 (2  
 H, m), 3.68 (3H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=15.7Hz), 7.09-7.16 (2H  
 , m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=15.7Hz), 7.89-7.96 (1H, m), 8.48-8.52  
 (1H, m), 8.71 (1H, d, J=2.1Hz)

製造例 3 4

15 化合物 5 0

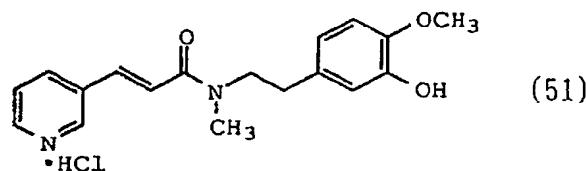


性状: mp 185-187°C (メタノール)

1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.85 (2H, t, J=7.2Hz), 3.57 (2H, t, J=7.2Hz), 3.70 (3H, s), 6  
 .59-6.73 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=15.9Hz), 7.63 (1H, d, J=15.9Hz), 8.06-8.13 (1H, m  
 ), 8.80-8.83 (2H, m), 9.06 (1H, s)

製造例 3 5

## 化合物 5 1

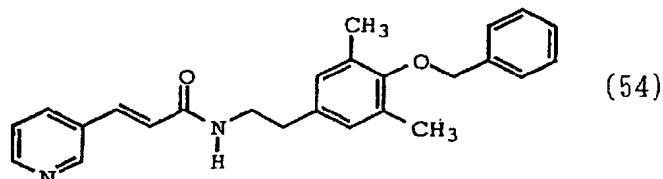


性状：アモルファス

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100°C)  $\delta$  : 2.75 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (3H, s), 3.66 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.73 (3H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=8.1, 2.1\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.95–7.17 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 7.52–7.82 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.59–8.61 (1H, m), 8.85 (1H, m)

## 製造例 3 6

## 化合物 5 4



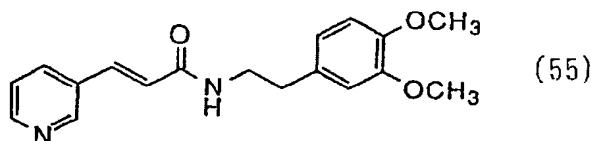
10

性状：アモルファス

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.29 (6H, s), 2.79 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.58–3.68 (2H, m), 4.80 (2H, s), 5.88 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 6.89 (2H, s), 7.29–7.51 (6H, m), 7.62 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 7.74–7.77 (1H, m), 8.55 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )

## 製造例 3 7

## 化合物 5 5

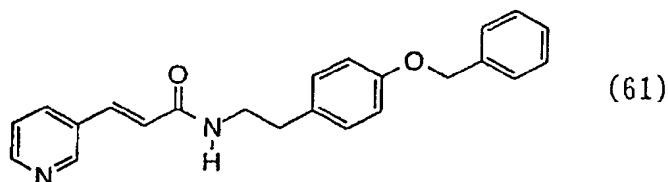


性状: mp 113-114°C (酢酸エチル-ヘキサン)

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.85 (2H, t, J=6.8Hz), 3.66 (2H, td, J=6.8, 6.8Hz), 3.87 (6H, s), 5.73 (1H, br), 6.39 (1H, d, J=15.6Hz), 6.74-6.86 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 7.62 (1H, d, J=15.6Hz), 7.77 (1H, ddd, J=7.6, 2.2, 1.7Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.72 (1H, d, J=2.2Hz)

15 製造例 3 8

化合物 6 1

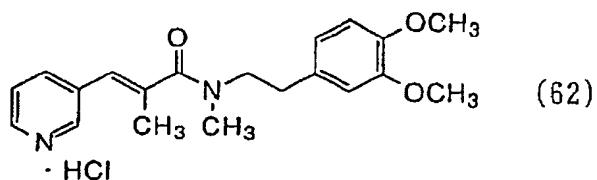


10 性状: mp 157-158°C (エタノール-酢酸エチル)

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (2H, t, J=7Hz), 3.64 (2H, td, J=7, 6Hz), 5.01 (2H, s), 5.67 (1H, br), 6.38 (1H, d, J=16Hz), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.29-7.45 (6H, m), 7.61 (1H, d, J=16Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 8.56 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.72 (1H, d, J=2Hz)

15 製造例 3 9

化合物 6 2

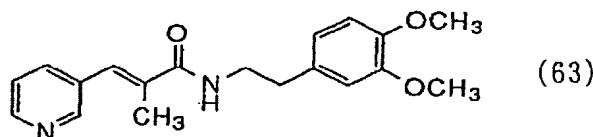


性状：アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 1.89 (3H, d, J=1Hz), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=7Hz), 3.70 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.26 (1H, br s), 6.72 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.79 (1H, d, J=2Hz), 6.84 (1H, d, J=8Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 8.44-8.45 (1H, m), 8.49-8.50 (1H, m)

製造例 4 0

化合物 6 3



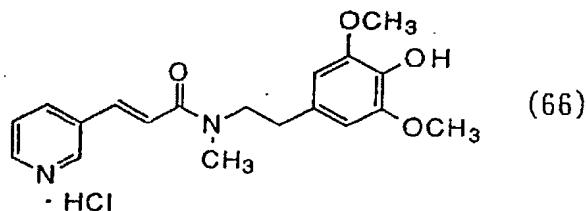
10 性状：油状

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (3H, d, J=1Hz), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.63 (2H, td, J=7, 6Hz), 3.87 (6H, s), 6.12 (1H, t, J=6Hz), 6.75-6.86 (3H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.49-8.54 (2H, m)

製造例 4 1

15 製造例 2 4 で得られた化合物（化合物 3 6）を常法により酸加水分解することにより、化合物 6 6 を得た。

化合物 6 6



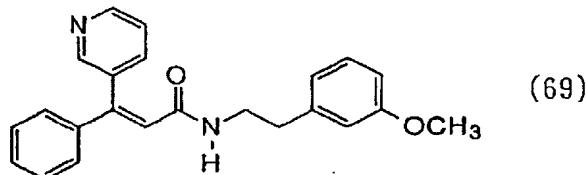
性状：mp 152-155°C (メタノール)

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150°C) δ: 2.75 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.1Hz), 3.73 (6H, s), 6.64 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=15.6Hz), 7.33

(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.34–7.40 (1H, m), 7.92–7.96 (1H, m), 8.49–8.51 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

#### 製造例4 2

5 (Z)-N-(3-メトキシフェネチル)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物69) の合成



10 60% 水素化ナトリウム 528mg、ジメチルホスホノ酢酸メチル 2.20g 及びテトラヒドロフラン 100ml の混合物を室温で 1 時間攪拌後、氷冷攪拌下に 3-ベンゾイルピリジン 2.01g を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、15 残留物に水酸化ナトリウム 4.40g／水 22ml－メタノール 22ml を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液を塩化水素／メタノールで酸性とし、減圧下に濃縮後、析出した無機塩類をエタノール－酢酸エチルで洗いろ去した。ろ液を濃縮後、残留物を再結晶し、1 次晶として (Z)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩酸塩を 1.00g (35%) 得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 6.74 (1H, s), 7.35–7.52 (5H, m), 8.09–8.16 (1H, m), 8.43–8.49 (1H, m), 8.73–8.90 (2H, m)

更に母液より二次晶として (E)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩酸塩を 0.40g (14%) 得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 6.73 (1H, s), 7.27–7.50 (5H, m), 8.05–8.15 (1H, m), 8.49–8.57 (1H, m), 8.78–8.91 (2H, m)

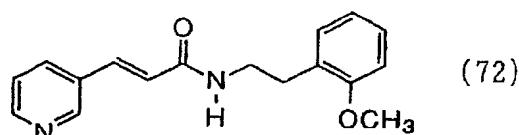
(Z)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩酸塩 1.00g と 3-メトキシフェネチルアミン 0.60g を原料として製造例3に準じた方法により標題化合物 1.33g (98%) を得た。

25 性状：油状

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.66 (2H, t, J=7Hz), 3.41-3.51 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.50-5.68 (1H, m), 6.34 (1H, s), 6.64-6.68 (2H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 7.18-7.35 (7H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m)

## 5 製造例4 3

(E)-N-(2-メトキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペニ酸アミド (化合物72) の合成



10 トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 298mg 及び N,N'-カルボニルジイミダゾール 324mg をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。次いで 2-メトキシフェネチルアミン 302mg を室温下に加え、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し標題化合物 504mg (89%) を得た。

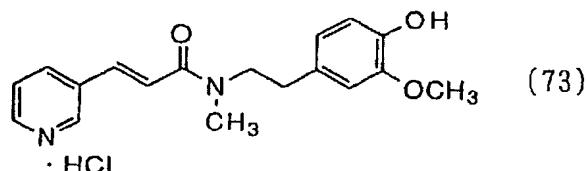
性状：油状

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.91 (2H, t, J=7Hz), 3.59-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.14-6.34 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=16Hz), 6.83-7.31 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=16Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 8.51-8.54 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

## 製造例4 4～4 7

## 製造例4 4

## 20 化合物7 3

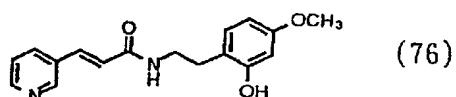


性状: mp 192-199°C (エタノール-メタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 2.75 (2H, t, J=7Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7Hz), 3.74 (3H, s), 6.60 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.68 (1H, d, J=8Hz), 6.77 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 7.17 (1H, d, J=16Hz), 7.38 (1H, d, J=16Hz), 7.73 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.39 (1H, d, J=8Hz), 8.66 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.95 (1H, s)

製造例4 5

化合物7 6

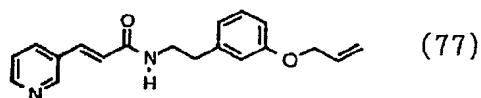


10 性状: mp 203-205°C (メタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.65 (2H, t, J=7.3Hz), 3.27-3.39 (2H, m), 3.66 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J=8.2, 2.5Hz), 6.39 (1H, d, J=2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=15.8Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.8Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, br), 8.53-8.56 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=1.9Hz), 9.43 (1H, s)

製造例4 6

化合物7 7



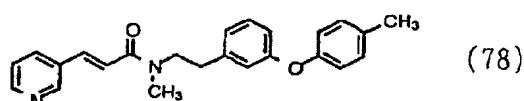
性状: mp 82.5-84.5°C (酢酸エチル)

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.87 (2H, t, J=6.8Hz), 3.62-3.72 (2H, m), 4.51-4.55 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J=10.5, 1.5Hz), 5.41 (1H, dd, J=17.3, 1.5Hz), 5.72-5.80 (1H

, br), 6.04 (1H, ddd,  $J=17.3, 10.5, 5.3\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 6.78–6.84 (3H, m), 7.19–7.33 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 7.73–7.80 (1H, m), 8.53–8.57 (1H, m), 8.71 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ )

## 製造例4 7

## 5 化合物78

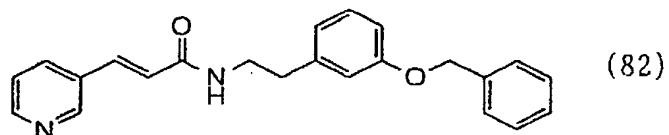


性状：油状物

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C)  $\delta$  : 2.25 (3H, s), 2.80–2.88 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.64–3.72 (2H, m), 6.71–7.15 (8H, m), 7.19–7.28 (1H, m), 7.33–7.40 (1H, m), 7.37 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 7.94–7.99 (1H, m), 8.49–8.53 (1H, m), 8.73–8.74 (1H, m)

## 製造例4 8

(E)-N-(3-ベンジルオキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロパン酸アミド（化合物82）の合成



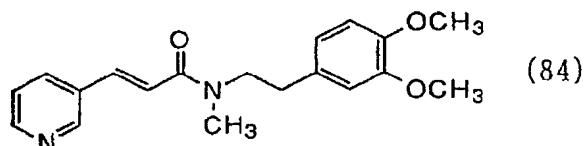
15 トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 1.02g のジクロロメタン 50ml 溶液に、氷冷攪拌下にトリエチルアミン 2.37ml、ピバロイルクロリド 0.84ml を順次加え、15 分間攪拌した。続いて同温下に 3-ベンジルオキシフェネチルアミン・塩酸塩 1.59g を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、ジクロロメタン-ヘキサンより再結晶し標題化合物 1.70g (79%)を得た。

性状：mp 115–116°C (ジクロロメタン-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.87 (2H, t, J=6.8Hz), 3.46-3.71 (2H, m), 5.06 (2H, s), 5.73 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=15.7Hz), 6.81-6.89 (3H, m), 7.21-7.46 (7H, m), 7.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.72 (1H, d, J=1.9Hz)

5 製造例4 9

(E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペニ酸アミド (化合物8 4) の合成



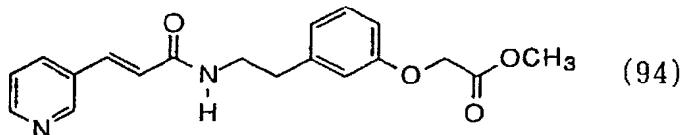
10 トランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸メチル 326mg、3,4-ジメトキシ-N-メチルフェネチルアミン 390mg、60% 水素化ナトリウム 80mg 及びジエチレングリコールジメチルエーテル 2ml の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1) で精製後、再結晶し標題化合物 278mg (43%) を得た。

15 性状: mp 84-86°C (酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150°C) δ: 2.78 (2H, t, J=7.2Hz), 3.00 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.2Hz), 3.69 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 6.81-6.83 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=15.6Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.87-7.90 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

20 製造例5 0

[3- [2- [(E)-3-(3-ピリジル)アクリロイルアミノ]エチル]フェノキシ] 酢酸メチル (化合物9 4) の合成



(1) (E)-N-(3-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミドの合成

トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 179g のジクロロメタン 4.8L 溶液に、

5 氷冷攪拌下にトリエチルアミン 584ml、ピバロイルクロリド 148ml を順次加え、15 分間攪拌した。続いて同温下に 3-ヒドロキシフェネチルアミン・臭化水素酸塩 263g を加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去後、残留物に水を加え、析出結晶をろ取し水洗後、エタノールより再結晶し標題化合物 251.4g (78%) を得た。

性状: mp 163.0-164.5°C (エタノール)

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.70 (2H, t, J=7Hz), 3.40 (2H, td, J=7, 5Hz), 6.59-6.66 (3H, m), 6.73 (1H, d, J=16Hz), 7.04-7.12 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.24 (1H, t, J=5Hz), 8.52-8.56 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m), 9.25 (1H, s)

(2) (1) で得られた (E)-N-(3-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 1.07 g (4.0 mmol) とクロロ酢酸メチル 0.52 g (4.8 mmol) をジメチルホルムアミド 12 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.66 g (12 mmol) を加え、60°C で 8 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ去し、ろ液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、残留物を再結晶し標題化合物 0.83 g (61%) を得た。

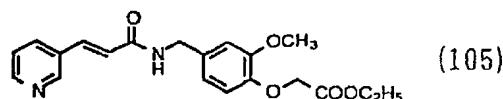
20 性状: mp 102-104°C (酢酸エチル)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.44 (2H, td, J=7, 6Hz), 3.71 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=16Hz), 6.76-6.88 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=8Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=16Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.27 (1H, t, J=6Hz), 8.57 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.77 (1H, d, J=2Hz)

25 製造例 5 1

製造例 5 0 に準じた方法により化合物 1 0 5 を得た。

化合物 1 0 5



性状: mp 105-107°C (酢酸エチル)

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz),  
4.51 (2H, d, J=5.7Hz), 4.66 (2H, s), 6.30-6.40 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=15.7Hz),  
6.77 (1H, d, J=8.1Hz), 6.81-6.89 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, d, J  
=15.7Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 8.52-8.56 (1H, m), 8.68-8.69 (1H, m)

製造例 5 2

10 (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チ  
オアミド・塩酸塩 (化合物 1 3 5) の合成



15 製造例 4 9 で得られた (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピ  
リジル)-2-プロペン酸アミド 1.63g、ローソン試薬 1.03g 及びキシレン 10ml の  
混合物を 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去後、残留物をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) で精製し、(E)-N-(3,  
4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミドを  
油状物として 1.66g (97%) 得た。次にこのものに塩化水素・メタノールを加え塩  
酸塩とした後、酢酸エチル-メタノールの混合溶媒で再結晶し、標題化合物 1.68  
20 g (89%) を得た。

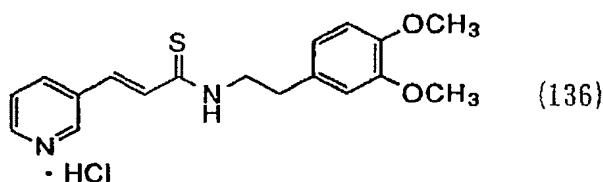
性状: mp 167-169°C (酢酸エチル-メタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.79 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.83 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=15.1Hz), 7.37 (1H, d, J=15.1Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m), 8.93 (1H, br s)

5 製造例 5 3

製造例 5 2 に準じた方法により化合物 136 を得た。

化合物 136



性状 : mp 182-187°C (メタノール)

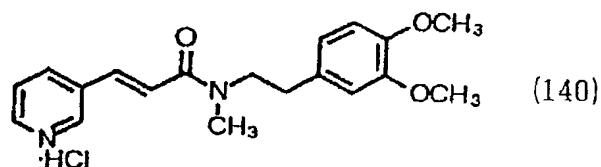
10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.88-2.95 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.81-3.92 (2H, m), 6.76-6.91 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=15.6Hz), 7.77 (1H, d, J=15.6Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.2, 5.4Hz), 8.58 (1H, d, J=8.2Hz), 8.82 (1H, d, J=5.4Hz), 9.08 (1H, br s), 10.62 (1H, t, J=5.2Hz)

製造例 5 4 ~ 6 1

15 製造例 4 9 で得られた (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロパン酸アミドを原料として無機酸又は有機酸と処理し、化合物 140 ~ 化合物 147 を得た。

製造例 5 4

化合物 140

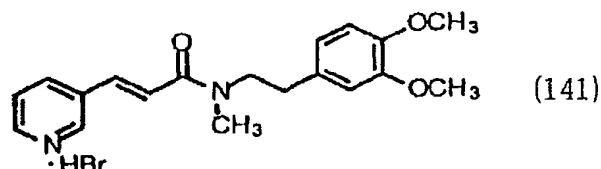


性状: mp 165-170°C (イソプロパノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.70-6.84 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=14.8Hz), 7.36 (1H, d, J=14.8Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 8.84 (1H, s)

#### 製造例 5 5

#### 化合物 1 4 1

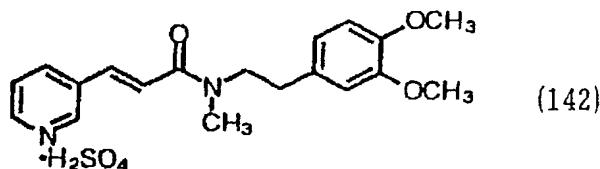


10 性状: mp 201-205°C (エーテル-メタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.70-6.82 (3H, m), 7.11 (1H, d, J=15.6Hz), 7.37 (1H, d, J=15.6Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 8.61-8.65 (1H, m), 8.88 (1H, s)

#### 15 製造例 5 6

#### 化合物 1 4 2

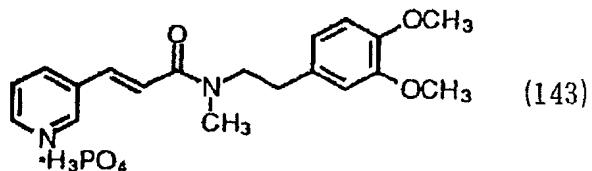


性状：mp 138°C (エーテル-メタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m), 8.62-8.66 (1H, m), 8.88 (1H, s)

5 製造例 5 7

化合物 143

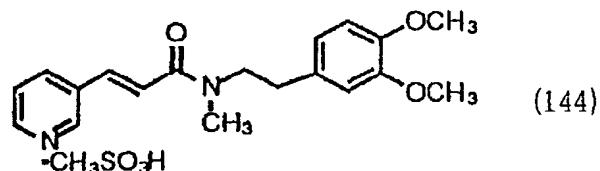


性状：mp 152°C (エーテル-メタノール)

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.63-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.84 (3H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

製造例 5 8

化合物 144



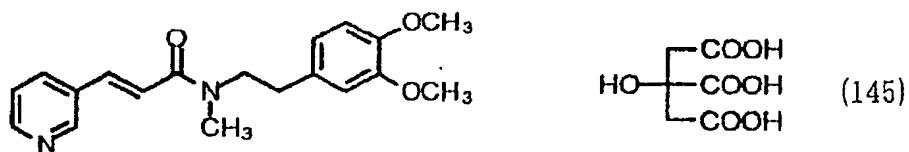
15

性状：アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.44 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.71-6.84 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=15.2Hz), 7.36 (1H, d, J=15.2Hz), 7.58-7.66 (1H, m), 8.23-8.28 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.85 (1H, s)

## 5 製造例 5 9

## 化合物 1 4 5

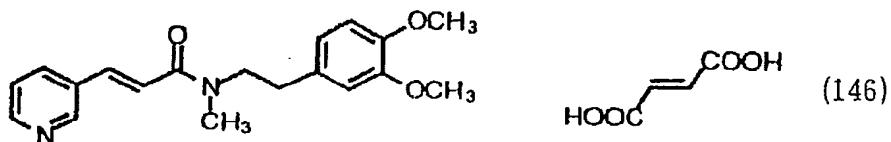


性状 : mp 129.5-131.5°C (アセトン)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.71-2.82 (6H, m), 2.99 (3H, s), 3.63-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.76 (1H, m), 6.79-6.84 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

## 製造例 6 0

## 化合物 1 4 6

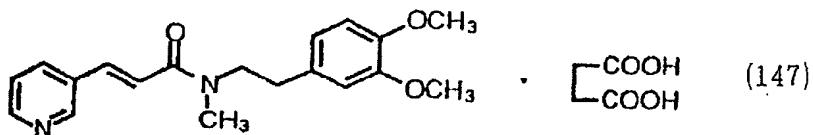


15 性状 : mp 128.5-130°C (エタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.1Hz), 3.72 (3H, s), 6.63 (2H, s), 6.70-6.76 (1H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

## 20 製造例 6 1

## 化合物 1 4 7



性状: mp 104-106°C (アセトン)

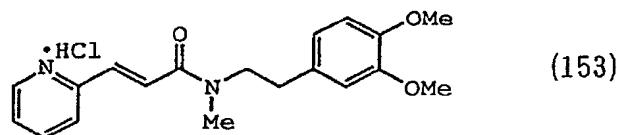
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 2.43 (4H, s), 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.63-3.72 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.85 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.73 (1H, s)

#### 5 製造例 6 2 及び 6 3

製造例 3 に準じた方法により化合物 153 及び化合物 154 を得た。

#### 6 製造例 6 2

#### 化合物 153



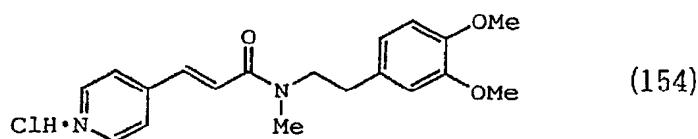
10

性状: mp 172-174°C (メタノール-エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 2.79 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66-3.72 (8H, m), 6.70-6.83 (3H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.94-8.02 (1H, m), 8.61-8.64 (1H, m)

15 製造例 6 3

#### 化合物 154



性状 : mp 192-195°C (メタノール-エーテル)

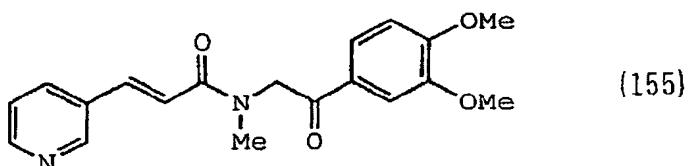
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.01 (3H, s), 3.65-3.

71 (8H, m), 6.69-6.80 (3H, m), 7.29 (2H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 8.70-8.7

5 3 (2H, m)

#### 製造例 6 4

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロパン酸アミド (化合物 155) の合成



10 3',4'-ジメトキシアセトフェノン 14.65g (81mmol) にエーテル 250ml 及びクロロホルム 100ml を加え冰冷下搅拌した。クロロホルム 22ml に臭素 4.1ml を溶解し、反応混合物に 1 時間かけて滴下した。反応混合物を 1 時間室温で搅拌した後、反応混合物を水、飽和重曹水、水の順に洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル=30:1) にて精製し、2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル) エタノン 14.90g (71%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.62 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz)

イソプロパノール 200ml に 40%メチルアミン水溶液 133ml を加え冰冷下搅拌した。イソプロパノール 10ml 及びジクロロメタン 10ml に 2-ブロモ-1-(3,4-ジメト

キシフェニル) エタノン 8.47g (33mmol) を溶解し、反応混合物に 1 時間かけて滴下した。滴下終了後 15 分冰冷下で攪拌した。反応混合物の溶媒を室温で減圧留去し、析出した結晶を濾取して 1- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(メチルアミノ) エタノン・臭化水素酸塩 6.36g (67%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  : 2.81 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 2Hz)

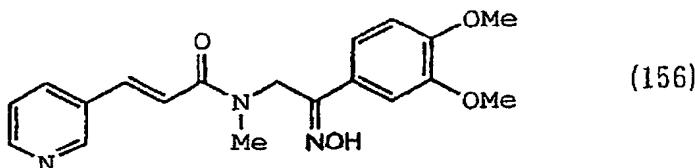
トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 1.44g (9.65mmol) にジクロロメタン 50ml 及びトリエチルアミン 2.69ml (19.30mmol) を順に加え 10 分間攪拌した。次に 10 、ピバロイルクロリド 1.18ml (9.65mmol) を加え 13 分間攪拌した。1- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(メチルアミノ) エタノン・臭化水素酸塩 2.79g (9.65mmol) をジクロロメタン 4ml 及びトリエチルアミン 1.34ml (9.65mmol) に溶解後、反応混合物に添加し室温で 30 分攪拌した。反応混合物を水、飽和重曹水で洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) にて精製し粗生成物を得た。粗生成物はジクロロメタン / メタノール / ヘキサンより再結晶して標題化合物 1.84g (5.41mmol, 56%) を得た。

性状 : mp 193-194°C (ジクロロメタン / メタノール / ヘキサン)

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100°C)  $\delta$  : 2.95 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.97 (2H, br), 7.09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, br), 7.34 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 5Hz), 7.48 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 2Hz), 8.01 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.79 (1H, m)

#### 製造例 6 5

25 (E)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(ヒドロキシイミノ) エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 156) の合成



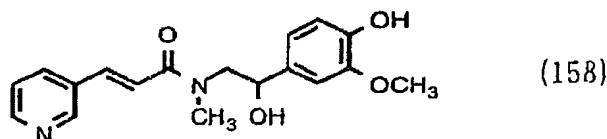
(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペニ酸アミド 165mg (0.5mmol) に酢酸 3ml を加え、-20 °C に放置した。酢酸が凝固した後、氷水冷下 50% ヒドロキシルアミン水溶液 0.62ml (10mmol) を加えて同温で反応させた。室温に戻し更に 22 時間反応させた後、水 10ml 及び酢酸エチル 10ml を加えて酢酸エチル 10ml で 3 回抽出した。有機層を水 40ml、飽和食塩水 40ml で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム 10g で乾燥した。乾燥剤を除去し、濾液を濃縮した。得られた乾固物をシリカゲル 20g を用いてカラムクロマトにより精製した (溶離液；ジクロロメタン：メタノール=100 : 3.5)。精製後、酢酸エチル 5ml 及び n-ヘキサン 15ml から再結晶した。標題化合物が 91mg (収率 51%) 得られた。

性状 : mp 172-173°C (酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ : 11.2 (1H, brs), 8.78-8.88 (1H, d), 8.50-8.53 (1H, dd, J<sub>1</sub>=1.4 Hz, J<sub>2</sub>=5.4Hz), 8.00-8.04 (1H, d, J=1.88Hz), 7.42-7.50 (1H, d), 7.33-7.40 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.18, 7.19 (1H, d, 4.4Hz), 6.89-6.93 (1H, d), 4.82 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.91 (3H, s)

#### 製造例 6 6

(E)-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペニ酸アミド (化合物 158) の合成



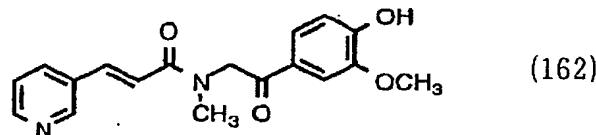
トランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸 805mg 及びトリエチルアミン 0.83ml のジメチルホルムアミド 10ml 溶液にピバロイルクロリド 0.70ml を加え、室温で 10 分間攪拌した後、塩酸メタネフリン 1.26g 及びトリエチルアミン 1.66ml のジメチルホルムアミド 10ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 5 水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール= 50:1) で精製し、標題化合物 1.41g (80%) を得た。

性状：アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150°C) δ: 3.00 (3H, s), 3.47-3.70 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.6 10 6-4.91 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, d, J=15.6Hz), 7.25-7.42 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=15.6Hz), 7.79-8.02 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.71 (1H, d, J=2.2Hz)

製造例 6 7

(E)-N-メチル-N-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェナシル)-3-(3-ピリジル)-2-プロ 15 ペン酸アミド (化合物 162) の合成



(E)-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 656mg (2mmol) のジオキサン 12ml 溶液に 20 アルゴン雰囲気下で、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 468mg (2mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ去した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール= 50:1) で精製後、減圧乾燥し、標題化合物を 362mg (56%) 得た。

性状：アモルファス

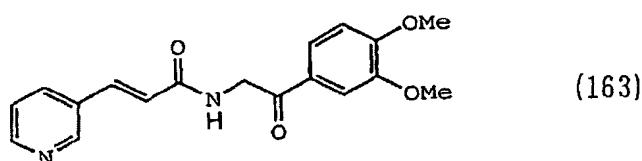
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 3.13 (3H, brs), 3.88 (3H, s), 4.97 (2H, brs), 6.87 25 -6.99 (1H, m), 7.04-7.62 (5H, m), 7.93-8.17 (1H, m), 8.43-8.64 (1H, m), 8.70-8.9

5 (1H, m), 9.59 (1H, brs)

製造例 6 8

製造例 6 4 に準じた方法により化合物 163 を得た。

化合物 163



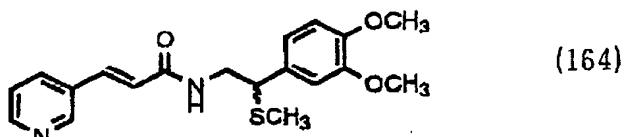
5

性状：固体

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.97 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.88 (2H, d, J=4.2Hz), 6.6 6 (1H, d, J=15.7Hz), 6.90 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=15.9Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0Hz), 7.83-7.85 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.78 (1H, d, J=1.8Hz)

製造例 6 9

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチル]-3-(3-ピリジル)-2-プロパン酸アミド（化合物 164）の合成



15

メタンチオールナトリウム 0.62g (8.8mmol) のメタノール 20ml 溶液にトランス-3,4-ジメトキシ-β-ニトロスチレン 1.42g (8mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌し、酢酸 0.46ml を加え、更に 5 分間攪拌した。メタノールを減圧下、半量まで濃縮した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を集めて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）で分離精製し、2-(3,4-ジメ

トキシフェニル)-2-(メチルチオ)ニトロエタン 1.24g (60%) 得た。

2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)ニトロエタン 1.22g (4.8mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液をアルゴン雰囲気下、氷冷攪拌中の水素化リチウムアルミニウム 0.47g のテトラヒドロフラン 10ml 溶液に滴下した。室温で 30 分間攪拌後、反応混合物に氷冷攪拌下、水 0.47ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 0.47g、水 1.14ml を順次滴下した。少量の炭酸カリウムを加え、数分間攪拌した後、無機塩類を濾別し、テトラヒドロフランで洗浄後、濾液を減圧下濃縮、乾燥し、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチルアミン粗油状物を 0.98g 得た。

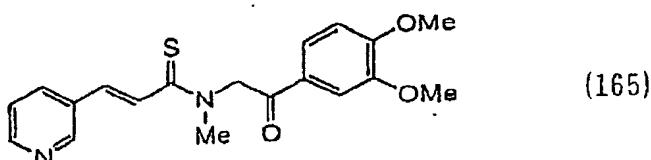
この 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチルアミン粗油状物 0.96g とトランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸 0.63g (4.2mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に氷冷下、ジエチルリン酸シアニド 0.69ml、トリエチルアミン 1.17ml を順次加え、氷冷下 10 分間攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を集め、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : クロロホルム : エタノール = 8:2:1) で精製し、標題化合物を 788mg (47%) 得た。

性状：アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00 (3H, s), 3.64-3.99 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.06-6.30 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.8Hz), 6.74-6.97 (3H, m), 7.29 (1H, d, J=8.0, 4.8Hz), 7.61 (1H, d, J=15.8Hz), 7.70-7.86 (1H, m), 8.55 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.69 (1H, d, J=2.0Hz)

製造例 70

(E)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミド (化合物 165) の合成



製造例 6 4 で得られた化合物 3 9 0 m g にローソン試薬 3 0 0 m g 及び無水トルエン 2 0 m l を加え、アルゴン気流下還流した。4 時間後、酢酸エチル 3 0 m l 及び水 3 0 m l を加え、酢酸エチル相を分取し、水相から更に酢酸エチル 2 0 m l で 2 回抽出した。酢酸エチル相をあわせ、水 5 0 m l 、飽和食塩水 5 0 m l 5 で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 1 0 0 0 : 1 5）にて精製し、標題化合物 6 1 m g (1 4 %) を得た。

性状：固体

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  : 3.53 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.93 (1H, d,  $J$ =15Hz), 7.35 (1H, d,  $J$ =15Hz), 7.55 (1H, d,  $J$ =1.9Hz), 7.63-7.82 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.49-8.67 (3H, m), 8.80 (1H, d,  $J$ =2.0Hz)

#### 実施例 ホスホジエステラーゼ IV 阻害作用

U-937 細胞を起源としてホスホジエステラーゼ IV を単離した (Torphy, T. J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 263, 1195-1205 (1992))。[ $^3\text{H}$ ] cAMP 15 と cAMP (1  $\mu\text{M}$ ) を基質／トレーサーとして用い、30 分間 30 °C でインキュベートした。[ $^3\text{H}$ ] 5'-AMP を液体シンチレーションにて測定した。阻害活性は、被験物質無添加の対照群に対する被験物質の抑制率で表し、以下に示す式にて算出した。

阻害活性 (%) = 100 × (対照群値 - 被験物質添加群値) / 対照群値

20 すべて実験は duplicate で実施した。結果を表 1 に示す。

表1

| 化合物番号 | ホスホジエステラーゼIV<br>阻害活性<br>(10 $\mu$ M) |
|-------|--------------------------------------|
| 2     | 72                                   |
| 12    | 86                                   |
| 16    | 83                                   |
| 20    | 73                                   |
| 29    | 47                                   |
| 30    | 59                                   |
| 63    | 40                                   |
| 84    | 49                                   |
| 135   | 53                                   |
| 136   | 45                                   |
| 140   | 54                                   |
| 143   | 50                                   |
| 144   | 47                                   |
| 146   | 43                                   |
| 153   | 59                                   |
| 154   | 58                                   |
| 155   | 69                                   |

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

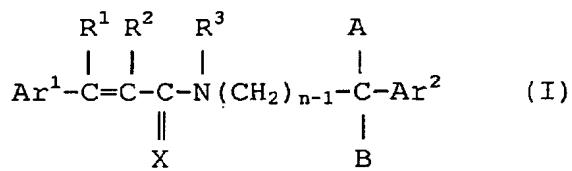
5

#### 産業上の利用の可能性

本発明によれば、ピリジルアクリル酸アミド誘導体を有効成分とするホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を提供することができる。

## 請求の範囲

## 1. 次式 (I) :



[式中、 $\text{Ar}^1$ は置換又は非置換のピリジル基を表し、 $\text{Ar}^2$ は、少なくとも、 $\text{C}_{1-6}$ —アルコキシ基、 $\text{C}_{2-6}$ —アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基及びアリールオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換された置換フェニル基を表し、 $\text{R}^1$ は水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ —アルキル基又はアリール基を表し、 $\text{R}^2$ は水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ —アルキル基、シアノ基又は $\text{C}_{1-6}$ —アルコキシカルボニル基を表し、 $\text{R}^3$ は水素原子又は置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ —アルキル基を表し、 $\text{X}$ は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $\text{A}$ 及び $\text{B}$ は、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、 $\text{C}_{1-6}$ —アルコキシ基又は $\text{C}_{1-6}$ —アルキルチオ基を表すか、共同してオキソ基、チオキソ基、

次式： $=\text{N}-\text{Y}$

(式中、 $\text{Y}$ はジ( $\text{C}_{1-6}$ —アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又は $\text{C}_{1-6}$ —アルコキシ基を表す。)

15 で示される基又は

次式： $-\text{Z}^1-\text{M}-\text{Z}^2-$

(式中、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は $\text{C}_{1-6}$ —アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、 $\text{M}$ は鎖員2～4のアルキレン基又は1, 2—フェニレン基を表す。)

20 で示される基を表し、また、 $\text{A}$ が水酸基で、 $\text{B}$ が $1-\text{C}_{1-6}$ —アルキル—イミダゾール—2—イル基であってもよく、 $n$ は1～3の整数を表す。]

で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼIV阻害剤。

2. 前記式（I）において、 $A r^1$ が置換又は非置換のピリジル基を表し、 $A r^2$ が、少なくとも、 $C_{1-6}$ —アルコキシ基、 $C_{2-6}$ —アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基及びアリールオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換された置換フェニル基を表し、 $R^1$ が水素原子、 $C_{1-6}$ —アルキル基又はアリール基を表し、 $R^2$ が水素原子、メチル基、シアノ基又は $C_{1-6}$ —アルコキシカルボニル基を表し、 $R^3$ が水素原子又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ —アルキル基を表し、 $X$ が酸素原子又は硫黄原子を表し、 $A$ 及び $B$ が、それぞれ水素原子を表すか、共同してオキソ基を表し、 $n$ が、 $A$ 及び $B$ がそれぞれ水素原子を表す場合、1又は2を表し、 $A$ 及び $B$ が共同してオキソ基を表す場合、2を表す請求の範囲第1項記載のホスホジエステラーゼIV阻害剤。

5 3. 前記式（I）において、 $A r^2$ が1～3個の $C_{1-6}$ —アルコキシ基で置換された置換フェニル基を表し、 $R^3$ が $C_{1-3}$ —アルキル基を表す請求の範囲第2項記載のホスホジエステラーゼIV阻害剤。

4. 前記式（I）において、 $A r^2$ で表される置換フェニル基が、更に、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換された $C_{1-6}$ —アルコキシ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ —アルキル基、アリール基、 $C_{1-6}$ —アルキルチオ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ —アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び基—O—CO—R<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は $C_{1-6}$ —アルキル基、アリール基、 $C_{1-6}$ —アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。）から選ばれる少なくとも1つで置換されたフェニル基である請求の範囲第1項記載のホスホジエステラーゼIV阻害剤。

10 5. 気管支喘息、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、結膜炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節症、敗血症、潰瘍性大腸炎、躁鬱病、分裂症及びクローン病から選ばれるホスホジエステラーゼIVが関与する疾患の予防・治療剤である請求の範囲第1項記載のホスホジエステラーゼIV阻害剤。

15 20 25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04227

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04//C07D213/56, 213/57,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04//C07D213/56, 213/57,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | WO 99/05109 A1 (TSUMURA & CO.),<br>04 February, 1999 (04.02.99),<br>Full text<br>& US 6313153 A                              | 1-5                   |
| A         | EP 882714 A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.),<br>09 December, 1998 (09.12.98),<br>Full text<br>& WO 98/13348 A1 & US 5935977 A | 1-5                   |
| A         | WO 98/45268 A (PFIZER PROD INC.),<br>15 October, 1998 (15.10.98),<br>Full text<br>& JP 2000-510481 A & EP 0971894 A1         | 1-5                   |

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier document but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 July, 2003 (07.07.03)

Date of mailing of the international search report  
22 July, 2003 (22.07.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP03/04227**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | WO 93/04035 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH),<br>04 March, 1993 (04.03.93),<br>Full text<br>& JP 6-510030 A & EP 0527458 A1 | 1-5                   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

|   |
|---|
| International application No.<br>PCT/JP03/04227 |
|---|

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))Int.Cl<sup>7</sup> 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04 // C07D213/56, 213/57, 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04 // C07D213/56, 213/57, 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | WO 99/05109 A1 (TSUMURA & CO.) 1999. 02. 04<br>全文献を参照。<br>& US 6313153 A                                | 1-5              |
| A               | EP 882714 A1 (SS PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1998. 12. 09<br>全文献を参照。<br>& WO 98/13348 A1<br>& US 5935977 A | 1-5              |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.07.03

国際調査報告の発送日 22.07.03

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号 100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
 斎藤 恵



4 P 9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   |                  |
| A                     | WO 98/45268 A (PFIZER PROD INC) 1998. 10. 15<br>全文献を参照。<br>& JP 2000-510481 A<br>& EP 0971894 A1        | 1-5              |
| A                     | WO 93/04035 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 1993. 03. 04<br>全文献を参照。<br>& JP 6-510030 A<br>& EP 0527458 A1 | 1-5              |